

氏名	上 原 健 司
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2869 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	The lower intestinal tract-specific induction of heme oxygenase-1 by glutamine protects against endotoxemic intestinal injury (グルタミンによるヘムオキシゲナーゼ1の下部腸管特異的誘導はエンドトキシン血症性腸管傷害を保護する)
論文審査委員	教授 西堀正洋 教授 五味田 裕 助教授 猶本良夫

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ラットのエンドトキシン血症モデルにおいて、グルタミン(Gln)投与が、ヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1)の発現を介して下部腸管傷害を軽減するか否かを検討した。ラットへの Gln (0.75g/kg)静注は、下部腸管特異的に HO-1 を誘導した。リポポリサッカライド(LPS, 10mg/kg)腹腔内投与により作製したエンドトキシン血症モデルに Gln を前投与し、下部腸管傷害に及ぼす影響を tumor necrosis factor- $\alpha$  mRNA の発現、組織傷害スコア、活性化 caspase-3, Bcl-2 mRNA の発現にて検討した。Gln の前投与は LPS による下部腸管傷害、炎症、アポトーシスを有意に軽減し、生存率も改善した。一方、HO の特異的阻害剤によりその保護効果は消失した。Gln の投与による、エンドトキシン血症の下部腸管傷害に対する保護効果は、下部腸管特異的に誘導された HO-1 によると考えられた。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はラット LPS エンドトキシン血症モデルを用いて、アミノ酸グルタミンの投与が下部消化管障害に対し、保護的に作用することを明らかにし、さらにその保護作用が、heme oxygenase-1(HO-1)の誘導を介して生じることを示した意義ある研究である。グルタミン投与による HO-1 の誘導は、回腸と結腸において出現し、LPS によって惹起される下部消化管障害と TNF- $\alpha$  産生誘導、Bcl-2 発現減少、カスパーゼ-3 陽性細胞数の上昇は、グルタミン投与によってすべて著明に抑制された。一方、グルタミンによる保護効果は HO-1 の阻害薬であるスズメゾポルフィリンによってすべて拮抗された。以上の結果からグルタミン投与が HO-1 の誘導を介してエンドトキシン血症の病態改善に効果があることが示され、臨床応用できる治療法となる可能性がある。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。